FACULTE DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1962

THÈSE N° 805

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Claude, Simon, Marcel SAID

Né le 6 Mars 1935, à BERROUAGHIA

Présentée et soutenue publiquement le

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE DES MODIFICATIONS RESPIRATOIRES CONSÉCUTIVES A L'ADMINISTRATION DE PECTINATE DE DIHYDROHYDROXYCODEINONE (ou P.D.C.)

Président : Monsieur BAUMANN (Professeur)

DACTYLO-SORBONNE

8, Rue Casimir-Delavigne

PARIS-VI°

1962

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

-:-

Année 1962 N°

T H E S E

pour le

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

par

Claude, Simon, Marcel S A I D

Né le 6 Mars 1935 à BERROUAGHIA

-:-

Présentée et soutenue publiquement
le

-:-

CONTRIBUTION A L'ETUDE DES MODIFICATIONS RESPIRATOIRES CONSECUTIVES A L'ADMINISTRATION DE PECTINATE DE DIHYDROHYDROXYCODEINONE (ou P.D.C.)

-:-:-

Président : Monsieur BAUMANN (Professeur)

-:-

DACTYLO-SORBONNE
8, rue Casimir Delavigne
PARIS
1962

R. GRITZ
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. ALAJOUANINE (T), AUBIN (A), BENARD (H), BULLIARD (H), CADENAT (F), CHABROL (E), CHAMPY (C), DEBRE (R), FEY (B), GASTINEL (P), HALPHEN (E), HAZARD (R), HEUYER (G), LANTUEJOUL (P), LAROCHE (G), LEVY-SOLAL (E), LIAN (C), MATHIEU (P), MOCQUOT (P), MONDOR (H), MONOD (R), MOREAU (R), MOULONGUET (P), OLIVIER (E), PASTEUR VALLERY-RADOT, PETIT-DUTAILLIS (D), QUENU (J), RICHET (C), SENEQUE (J), STROHL (A), TANON (L).

DOYEN ..... Léon BINET
Membre de l'Institut

1er ASSESSEUR ..... Jean VERNE
2e ASSESSEUR ..... Gaston CORDIER

I - PROFESSEURS

Iº- CHAIRES DE SCIENCES FONDAMENTALES

a) Professeurs titulaires :

	MM.
Anatomie	DELMAS (A)
Anatomie pathologique	DELARUE (J)
Anesthésiologie	BAUMANN (J)
Biochimie médicale	JAYLE (M.F) SCHAPIRA (G)
Biologie appliquée à l'Education physique et aux sports	CHAILLEY-BERT (P)
Biologie médicale	FAUVERT (R)
Cancérologie médicale et sociale	BERNARD (J)
Embryologie	GIROUD (A)
Histoire de la médecine et de la chirurgie (Lariboisière)	N...
Histologie	VERNE (J)
Hygiène et médecine préventive	JCANNON (P)
Médecine du Travail	DESOILLE (H)
Médecine légale	PIEDELIEVRE (R)
Microbiologie (Bactériologie et virologie)	FASQUELLE (R)
Parasitologie	GALLIARD (H)
Pathologie chirurgicale	HUGUIER (J)
Pathologie exotique	LAVIER (G)
Pathologie expérimentale et comparée	MERKLEN (F.P)
Pathologie médicale	MILLIEZ (P)

MM.

Pathologie respiratoire ..... TURIAF (J)

Pathologie et thérapeutique générales ..... BOUDIN (G)

Pharmacologie ..... CHEYMOL (J)

Physiologie ..... { BINET (L) / BARGETON (D)

Physiologie et pathologie obstétricale ..... LEPAGE (F)

Physique médicale ..... { DOGNON (A) / DJOURNO (A)

Radiologie médicale ..... DESGREZ (H)

Technique chirurgicale et Chirurgie expérimentale ..... N...

Thérapeutique ..... CONTE (M)

b) Professeurs à titre personnel:

Biochimie medicale ..... { DESGREZ (P) / POLONOVSKI (J)

Biologie médicale ..... BOURLIERE (F)

Embryologie ..... TUCHMANN (H)

Hygiène et médecine préventive ..... DEPARIS (M)

Parasitologie ..... BRUMPT (L.C)

Pathologie chirurgicale ..... LAURENCE (G)

Pharmacologie ..... LEVY (Mlle J)

Physiologie ..... PARROT (J)

Physique médicale ..... KELLERSHOHN (L)

2°- CHAIRES DE SCIENCES CLINIQUES

a) Professeurs titulaires

Clinique carcinologique chirurgicale (Necker) ..... REDON (H)

Clinique cardiologique (Broussais) MOUQUIN (M)

Cliniques chirurgicales:
- (Beaujon ..... LORTAT-JACOB (J.L)
- (Cochin ..... LEGER (L)
- (Hôtel-Dieu ..... PATEL (J)
- (Pitié ..... CORDIER (G)
- (Saint-Antoine ..... GOSSET (J)
- (Salpêtrière ..... SICARD (A)
- (Tenon ..... OLIVIER (Cl.)

Clinique de chirurgie infantile et orthopédique (Enfants Malades) FEVRE (M)

Clinique chirurgicale orthopédique et réparatrice (Cochin) ..... MERLE d'AUBIGNE (R)

Clinique de chirurgie cardio-vasculaire (Broussais) ..... F. de GAUDART d'ALLAINES

	MM.
Clinique de chirurgie pleuro-pulmonaire (Laennec)	MATHEY (J)
Clinique endocrinologique (Pitié)	DECOURT (J)
Clinique de Génétique médicale (Enfants-Malades)	LAMY (M)
Clinique gynécologique (Broca)	FUNCK-BRENTANO (P)
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques (Saint-Louis)	DEGOS (R)
Clinique des maladies des Enfants (Enfants-Malades)	CATHALA (J)
Clinique des maladies infectieuses (Claude-Bernard)	MOLLARET (P)
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale (Sainte-Anne)	DELAY (J)
Clinique des maladies métaboliques (Necker)	HAMBURGER (J)
Clinique des maladies du sang (Broussais)	MARCHAL (G)
Clinique des maladies du système nerveux (Salpêtrière)	CASTAIGNE (P)
Cliniques médicales (Boucicaut	LENEGRE (J)
Cliniques médicales (Broussais	SOULIE (P)
Cliniques médicales (Cochin	JUSTIN-BESANÇON(L)
Cliniques médicales (Cochin	BROUET (G)
Cliniques médicales (Hôtel-Dieu	BARIETY (M)
Cliniques médicales (Lariboisière	SEZE (S.de)
Cliniques médicales (Pitié	DREYFUS (G)
Cliniques médicales (Saint-Antoine	KOURILSKY (R)
Clinique médicale d'hydrologie thérapeutique et climatologie (Bichat)	DEBRAY (C)
Clinique médicale propédeutique (Broussais)	GENNES (L.de)
Clinique médico-sociale du diabète sucré et des maladies de la nutrition (Hôtel-Dieu)	DEROT (M)
Clinique de neuro-chirurgie (Pitié)	DAVID (M)
Clinique neurologique (Salpêtrière)	GARCIN (R)
Cliniques obstétricales (Baudelocque	LACOMME (M)
Cliniques obstétricales (Foch (Suresnes)	MERGER (R)
Clinique obstétricale et gynécologique (Port-Royal)	VARANGOT (J)

	MM.
Clinique ophtalmologique (Hôtel-Dieu)	RENARD (G)
Clinique oto-rhino-laryngologique (Lariboisière)	AUBRY (M)
Clinique de pédiatrie et de puériculture (Saint-Vincent-de-Paul)	LELONG (M)
Clinique de pédiatrie sociale (Enfants-Malades)	MARIE (J)
Clinique de pneumo-phtisiologie (Laennec)	BERNARD (E)
Clinique de neuro-psychiatrie infantile (Salpêtrière)	MICHAUX (L)
Clinique de rhumatologie médicale et sociale (Cochin)	COSTE (F)
Clinique stomatologique (Pitié)	DECHAUME (M)
Clinique thérapeutique chirurgicale (Vaugirard)	ROUX (M)
Clinique thérapeutique médicale (Saint-Antoine)	LEMAIRE (A)
Clinique toxicologique	GAULTIER (M)
Clinique traumatologique	PADOVANI (P)
Séméiologie médicale	DOMART (A)
Séméiologie et clinique chirurgicales	POILLEUX (F)
Clinique urologique (Necker)	COUVELAIRE (R)
Hygiène et clinique de la première enfance (Trousseau)	TURPIN (R)

b) Professeurs à titre personnel :

Médecine	BOUR (H) LHERMITTE (F) PEQUIGNOT (H)

II - PROFESSEURS SANS CHAIRE, PROFESSEURS AGREGES ET MAITRES DE CONFERENCES-AGREGES

	MM.
Anatomie	CABROL (C) GOUINAUD (C) GILLOT (C) OLIVIER (G)
Anatomie pathologique	GAUTHIER-VILLARS(Mlle P) pr.s.ch. ABELANET (R) BUSSER (F)

	MM.
Anatomie pathologique	CHOMETTE (G) GOUYGOU (Ch)m.conf. NEZELOFF (Ch.) ORCEL (L) PAILLAS (J)
Anesthésiologie	KERN (E.) VOURC'H (G)
Bactériologie	BARBIER (P) CHRISTOL (D) Le MINOR (L) TOURNIER (P)
Biochimie médicale	BAULIEU Et.m.conf. BOURILLON (R) CARTIER (P) DREYFUS (J.Cl.) GONNARD (P) KRUH (J) JEROME (H)
Biologie appliquée à l'Education Physique et aux Sports	PLAS (F)
Carcinologie	BOIRON (M) DENOIX (P) MATHE (G) SELIGMANN (M)
Dermato-Syphiligraphie	CIVATTE (J) DUPERRAT (B)
Electro-Radiologie	LEDOUX-LEBARD (G)
Hématologie	BESSIS (M) BILSKI-PASQUIER (G) DAUSSET (J) DUHAMEL (G)
Histologie	COUJARD (R)pr.s.ch. MAROIS (M) RACADOT (J)
Hydrologie	BESANCON (F) CORNET (A)
Hygiène	BOYER (J)pr.s.ch. BLANCHER (G) CORRE-HURST (Mme L) SAPIN-JALOUSTRE (H)
Maladies infectieuses	BASTIN (R) DUPONT (V)

	MM.
Médecine légale	DEROBERT (L) pr.s.ch.
	FOURNIER (E)
	GUENIOT (M)
	HADENGUE (A)
Médecine du travail	ALBAHARY (C)
Neuro-Chirurgie	PERTUISET (B)
Obstétrique	GRANJON (A)
	HERVET (E)
	Le LORIER (G)
	LEVY (J)
	MORIN (P)
	MUSSET (R)
	ROBEY (M)
	SENEZE (J)
	SUREAU (C)
	THOYER-ROZAT (J)
Ophtalmologie	BREGEAT (P)
	DUBOIS (A)
	SARAUX (H)
Orthopédie	JUDET (R)
	MEARY (R)
	POSTEL (M)
	RAMADIER (J)
Oto-rhino-Laryngologie	DEBAIN (J)
	PIALOUX (P)
Parasitologie	GOLVAN (Y)
	LAPIERRE (J)
Pathologie chirurgicale	BARCAT (J)
	BINET (J.P)
	CAUCHOIX (J)
	CERBONNET (G)
	CHATELIN (C.L)
	DUBOST (Ch.)
	DUBOST (Cl.)
	FAUREL (J)
	FLABEAU (F)
	GARBAY (M)
	GARNIER (H)
	(Cl.de) GAUDART-d'ALLAINES
	GERMAIN (A)
	LATASTE (J)
	LEVEQUE (B)
	LOYGUE (J)
	MERCADIER (M)

MM.

Pathologie chirurgicale ..... NATALI (J)
PELLERIN (D)
PERROTIN (J)
ROBERT (H)
THOMERET (G)

Pathologie exotique ..... SCHNEIDER (J)

Pathologie expérimentale ..... BENHAMOU (J.P)
BERTHAUX (P)
BOIVIN (P)
CROSNIER (J)
HARTMANN (L)
LOEPER (J)
MAURICE (J)
MIKOL (Cl)
RICHET (G)

Pathologie médicale ..... AUSSANNAIRE (M)
BOUVIER (J)
BOUVRAIN (Y)
BRICAIRE (H)
BRISSAUD (H)
BROCARD (H)
BUGE (A)
CATINAT (J)
CHRETIEN (J)
COBLENTZ (B)
CONTAMIN (F)
COURY (C)
ETIENNE (J.P)
FREZAL (J)
FRITEL (D)
HENNEQUET (A)
HIMBERT (J)
HOUSSET (E)
LAROCHE (Cl)
LESOBRE (R)
MACREZ (C)
MOREAU (L)
NICK(J)
ROYER (P)
TOURNEUR (R)
WOLFROMM (R)

Pédiatrie-Puériculture ..... JOSEPH (R)
LAFOURCADE (J)
LEPERCQ (G)
MANDE (R)

	MM.
Pédiatrie-Puériculture	MOZZICONACCI (P) POLONOVSKI (C) ROSSIER (A) VIALATTE (J)
Pharmacologie	BOISSIER (J) LECHAT (P)
Physiologie	BARRES (G) DEJOURS (P) DURAND (J) GIRARD m.conf. HUGELIN (A) SCHERRER (J)
Physique médicale	CHANTEUR (J) GOUGEROT (L)m.conf. pr.s.ch. GREMY (F.)m.conf. MILHAUD (G) PELLERIN (P) ROUCAYROL (J.Cl) TUBIANA (M) m.conf.
Pneumo phtisiologie	KREIS (B) MEYER (A) RENAULT (P)
Psychiatrie	PICHOT (P)
Psychiatrie infantile	DENIKER (P) DUCHE (D) FLAVIGNY (H) LAPRESLE (J)
Rhumatologie	DELBARRE (F)
Stomatologie	CERNEA (P) CHAPUT (Mme A.)m.c.agr. GRELLET (M)
Thérapeutique	CHASSAGNE (P) LAMOTTE (M) MARCHE (J)
Urologie	AUVERT (J) MOULONGUET (A) QUENU (L)

III - PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGREGES CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE à titre permanent

	MM.
Anatomie	DEBEYRE (J)

	MM.
Clinique chirurgicale	ABOULKER (P) AMELINE (A)pr.s.ch. VERNE (J.M)
Clinique médicale	PERRAULT (M) RAMBERT (P) THIEFFRY (S)
Clinique obstétricale	GRASSET (J) MAYER (M)
Clinique ophtalmologique	DESVIGNES (P) OFFRET (G)
Clinique oto-rhino-laryngologique	MADURO (R)
Clinique pédiatrique et puériculture	LAPLANE (R)
Clinique psychiatrique	BARUK (H)
Clinique urologique	KUSS (R)

IV - PROFESSEURS DETACHES DANS LES UNIVERSITES ETRANGERES

Bactériologie	HAUDUROY (P)Pr.s.ch.
Pathologie chirurgicale	RUDLER (J) Pr.s.ch.

V - CHARGES DE COURS D'HYGIENE SCOLAIRE ET UNIVERSITAIRE : BOLTANSKI (E), LAUNAY (C)

Secrétaire général de la Faculté	M. LENA (J)
Secrétaire principal	Mlle CHAINTREUIL (G)
Conservateur en Chef de la Bibliothèque Conservateur du Musée d'Histoire de la Médecine	M.le Docteur HAHN (A)
Conservateur	Mlle DUMAITRE (P)
Bibliothécaires	Mmes CONTET (J), FORGET (F) Mlles LAURENT (H), Le NOIR (G) QUIEVREUX (E)

Par délibération en date du 9 decembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A mes chers Parents,

A ma Femme
Et
A mon Fils,

A ma Famille,

A mes Amis,

Très affectueusement.

A Monsieur le Professeur BAUMANN,

Professeur d'Anesthésiologie à la Faculté
de Médecine de Paris,
Membre de l'Académie de Chirurgie,
Officier de la Légion d'Honneur,

Qui nous fait le grand
honneur de présider
cette thèse,

En témoignage de notre
admiration et de nos
respectueux remercie-
ments.

A Monsieur VOURC'H,

Professeur Agrégé d'Anesthésiologie à
la Faculté de Médecine de Paris,
Chevalier de la Légion d'Honneur,

Qui nous a guidé dans
ce travail avec
générosité.

En témoignage de notre
respectueuse grati-
tude.

A Monsieur le Docteur DRUTEL,

Attaché de recherches à l'Institut National d'Hygiène,
Chef du Laboratoire d'exploration fonctionnelle pulmonaire et cardiovasculaire de l'Hôpital Beaujon.

Qui a dirigé ce travail et nous a conseillé précieusement.

En témoignage de nos respectueux remerciements et de notre amitié.

A Monsieur le Docteur MAGNIN,

Licencié es-Sciences,
Chargé de cours de Chimie biologique à l'Ecole de Médecine de Besançon,

En témoignage de notre reconnaissance.

A Monsieur TRUCHAUD,

Docteur en Pharmacie,

Qui nous a prodigué ses conseils amicaux.

En témoignage de notre gratitude.

Au Docteur ROUGE,

Chirurgien de l'Hôpital de Senlis,

Qui nous a accueilli et conseillé.

Qu'il sache notre reconnaissance.

A mon Maître en Anesthésiologie,

Docteur VALLETTA,

Assistant des Hôpitaux de Paris

CONTRIBUTION A L'ETUDE
DES MODIFICATIONS RESPIRATOIRES CONSECUTIVES
A L'ADMINISTRATION DE
PECTINATE DE DIHYDROHYDROXYCODEINONE (ou P.D.C.)

-:-:-:-

Travail réalisé au

Laboratoire d'exploration fonctionnelle cardiovasculaire et respiratoire de l'Hôpital Beaujon.

Nous tenons à remercier

Mademoiselle GASSER,
Messieurs TRAN MINH TAM,
TIMSIT,
MOLARD,

de nous avoir facilité la partie technique de ce travail.

INTRODUCTION

-:-

Depuis une dizaine d'années le Pectinate de Dihydrone est utilisé en thérapeutique en tant qu'analgésique. Le but de notre travail a été de préciser l'action de ce principe sur la fonction respiratoire. Il est en effet bien connu à l'heure actuelle que l'utilisation des analgésiques est liée en partie à leur action dépressive sur les centres respiratoires.

Après un rappel des travaux antérieurs concernant les propriétés analgésiques du pectinate de dihydrone, sur le plan clinique et les recherches concernant l'action dépressive des analgésiques sur les centres respiratoires, nous décrirons les résultats ainsi que l'interprétation statistique de l'étude que nous avons entreprise concernant les effets du pectinate de dihydrone sur la fonction respiratoire.

-:-

- II -

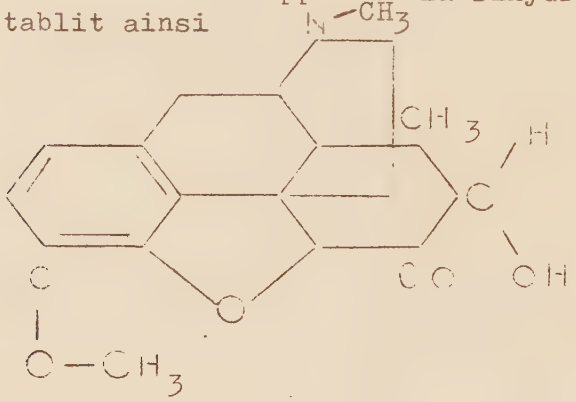
HISTORIQUE
-:-

1° - Rappel des travaux antérieurs concernant le Pectinate de Dihydrone

a) Constitution chimique du produit :

Le Pectinate de Dihydrohydroxycodeinone ou Pectinate de Dihydrone (son abréviation étant P.D.C.) a comme dénomination internationale le Pectinate d'Oxycodone (1).

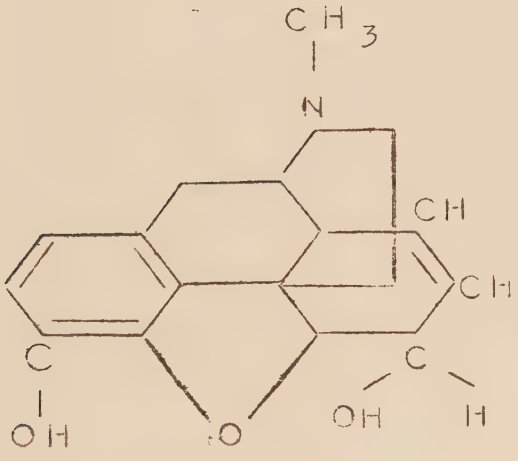
La formule développée de la Dihydrone s'établit ainsi



---

(1) Le P.D.C. est spécialisé par les Laboratoires FOURNIER (Paris), sous le nom de PANCODONE

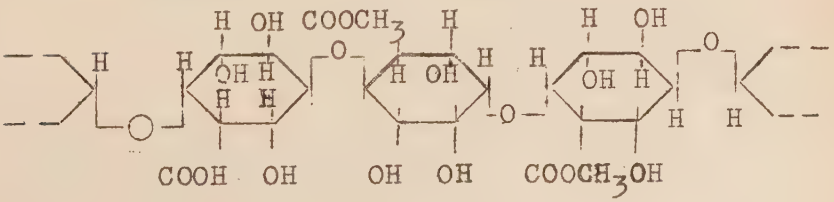
la formule de la morphine étant :



Ce dérivé synthétique, la Dihydrone sera associée à une pectine qui en raison de sa structure particulière permettra une libération lente et progressive dans l'organisme de la fraction analgésique, à partir de son support pectique.

Ainsi, pour un temps de latence identique à ceux des analgésiques centraux classiques le Pectinate de Dihydrone possède une action analgésique largement étalée dans le temps.

Formule de la Pectine :



Le choix du Pectinate s'est effectué après comparaison de l'action analgésique du chlorhydrate et pectinate de morphine puis du chlorhydrate de dihydrone.

Cette expérimentation effectée par M. TRUCHAUD dès 1951 a permis de mettre en évidence (au moyen du test de la douleur par excitation thermique chez la Souris) que la durée de l'action analgésique de la dihydrone présentée sous forme de pectinate est quatre fois plus grande que sous la forme de chlorhydrate.

b) Etude expérimentale et clinique de l'action analgésique du Pectinate de Dihydrone

Après l'expérimentation citée plus haut, les travaux se succèdèrent dans des directions multiples.

AUBRY, LEBEL et LEBLANC firent les premiers essais cliniques humains et vétérinaires et conclurent que le Pectinate de Dihydrone d'action nettement plus durable que celle des analgésiques classiques et d'intensité analgésique apparemment très bonne, était d'une excellente tolérance.

Quelques mois plus tard avec M. TRUCHAUD ces mêmes auteurs complétèrent leurs travaux par une étude pharmacologique du produit : la toxicité du Pectinate de Dihydrone était inférieure à celle du chlorhydrate de dihydrone qui elle-même était inférieure à celle du chlorhydrate de morphine.

La durée de l'action analgésique était multipliée par 3,3 et l'intensité analgésique su-

périeure de 50 pour cent à celle du chlorhydrate de morphine, en outre l'administration du produit n'entraînait pratiquement jamais de signes d'intolérance.

En 1954, M. TRUCHAUD confirma l'intensité et la durée de l'action du Pectinate de Dihydrone et constata que chez l'homme, l'élimination urinaire de la Dihydrone était plus tardive et durait plus sous forme de pectinate, l'auteur conclut que cette élimination lente du Pectinate de Dihydrone et sa destruction réduite dans l'organisme font que cet analgésique offre beaucoup moins de risques d'accoutumance et de toxicomanie.

Cette même année MOULONGUET et MANDEL, puis SARACINO en 1956 firent le rapport d'expertise du Pectinate de Dihydrone en rappelant les qualités du Pectinate de Dihydrone sur les différentes fonctions de l'organisme.

C'est alors que l'essai clinique se multiplia en France avec FRILEUX et SERIES (1959) et à l'étranger avec BELAM (1957), BOYD (1959), BRITTAIN (1959) confirmant la durée et l'intensité d'action analgésique, l'absence de dépression respiratoire et de troubles des autres fonctions cliniquement valables.

BOUGE en 1961 fit l'étude de son emploi en anesthésiologie et insista outre les qualités analgésiques déjà décrites, sur l'absence de retentissement digestif ou biliaire, de dépression respiratoire et sur son action anti-réflexe laryngo-pharyngo-trachéale.

c) Contribution personnelle à l'étude clinique de l'action du Pectinate de Dihydrone effectuée à Senlis dans le service du Docteur ROUGE.

Conclusions faites sur 140 observations d'opérés dont l'âge s'étale entre 5 et 81 ans.

Le Pectinate de Dihydrone est un produit aisément maniable, même pour l'enfant, chez qui on n'a jamais noté de réaction à type de choc, de dépression ou d'incompatibilité.

Cette étude faite surtout sur le produit en ampoules injectables intramusculaires ne peut faire que mieux envisager ses possibilités en intraveineuse, étude que nous n'avons pas approfondie.

L'usage des suppositoires n'a pas permis de conclure quant à son temps de latence ou à la durée de l'analgésie; nous pouvons dire cependant qu'il n'y a jamais eu de réactions particulières, et que sa forme nous a été utile chez l'enfant et le vieillard, en prémédication quelquefois et en post-opératoire; d'autre part, cela nous a permis chez l'adulte de prendre le relais des injections intramusculaires faites à 21 heures par un suppositoire donné dans la journée quand cela était nécessaire.

Aussi nous voyons que cet analgésique, après un temps de latence de 10 à 20 minutes, a une durée d'action de 8 à 12 heures, avec une intensité dépassant de moitié celle du chlorhydrate de morphine.

Administré dans les mêmes conditions que tout autre analgésique, il ne provoque pas de dépression respiratoire évidente ni de vomissements, la diurèse et les selles demeurent normales en général.

Enfin, ce produit ne provoque pas de réac-

tion histaminique, ne modifie pas la température centrale de l'organisme, ne déprime pas le centre du sommeil et de ce fait, permet le réveil rapide des sujets en phase post-opératoire, ce qui limite encore les risques de dépression respiratoire.

Or, un point important demeurait difficilement contrôlable : y avait-il réellement dépression respiratoire comme il est classique de l'observer avec les analgésiques centraux classiques ?

Le rapport clinique demeure circonspect.

En effet, c'est avec prudence que sur le simple examen clinique on pouvait affirmer que tel malade n'a pas eu de dépression respiratoire(ou D.R.)aussi on tournera le problème

a) en notant les cas où il y a eu effectivement une dépression respiratoire et sous quelle forme ;

b) en surveillant plus particulièrement les dyspnéiques chroniques, les obèses, les cardiaques, et les malades plus âgés.

c)En notant les sensations subjectives des malades réclamant la position assise.

d) l'auscultation et la radioscopie n'ont montré que d'éventuelles suites opératoires transitoires à type d'encombrement de decubitus, ou légers épanchements pleuraux.

Ainsi il n'y a pas de dépression respiratoire cliniquement évidente, vu que les cas qui ont eu quelques difficultés respiratoi-

res avaient déjà un contexte clinique correspondant, et que de toute façon il n'y a pas eu d'amplification de la dyspnée - si elle existait - compte tenu du type d'opération effectué et de l'âge du malade.

e) Enfin on pouvait rechercher la cause du manque de dépression respiratoire en se rapprochant du fait que l'analgésique ne provoque pas de dépression du centre du sommeil ce qui évite les encombrements de decubitus lors d'un assoupissement prolongé en post-opératoire.

En fait, la dépression respiratoire après administration de Pectinate de Dihydrone ne semblait pas éliminée pour autant, c'est ce qui nous a amené à effectuer cette expérimentation suivant l'action du Pectinate de dihydrone sur la ventilation pulmonaire et les modifications des gaz du sang artériel.

2° - Avant d'entreprendre cette étude, nous rappellerons les travaux effectués sur l'action des analgésiques sur la fonction respiratoire

En 1952, BECKMAN notait que l'action dépressive respiratoire de la morphine était importante, et celle de la mépéridine négligeable, sauf chez les malades atteints de lésions cérébrales.

Cependant, en 1955, ORKIN et Coll. aboutissent à une conclusion inverse : 100 mg de Péthidine par voie intraveineuse provoquaient une dépression respiratoire plus sensible que l'injection de 10 mg de Morphine intraveineuse et en 1955, GOODMANN et GILMAN, puis en 1958 REYNOLDS et RANDALL d'une part et WOODS d'autre part reconnaissent l'exis-

tence de dépression respiratoire après administration de morphine ou de péthidine, mais s'opposent à la prépondérance d'action de l'une ou de l'autre.

GREISHEIMER et Coll. en 1960, et BELLVILLE ont étudié à nouveau cette action sur la fonction respiratoire, des drogues analgésiques, selon la technique décrite par ECKENHOFF et Coll (1956).

Ainsi il semble constant que les analgésiques entraînent une baisse de la ventilation pulmonaire amenant parallèlement une réduction de la Po_2 et une augmentation de la PCo_2 de l'air alvéolaire, donc du sang artériel.

Nous allons donc envisager ce que sera l'action du Pectinate de Dihydrone sur la fonction respiratoire.

-:-

- III -

DESCRIPTION DE LA TECHNIQUE D'ETUDE

-:-

1° - Principe général

Le Pectinate de Dihydrone utilisé pour l'expérimentation se présente sous forme d'ampoules titrées à :

24 mg de Pectinate de Dihydrone
dont
10 mg de Dihydrone-base.

Le produit est administré en injection intra-musculaire (1).

Nous étudierons les modifications de la ventilation et des gaz du sang artériel avant et 20 minutes après administration de Pectinate de Dihydrone.

2° - Sujets étudiés :

pris au hasard parmi les malades devant subir une intervention chirurgicale, (thoracique en général) ou chez qui il était nécessaire de faire un bilan fonctionnel de la respiration, (les insuffisants respiratoires chroniques) parmi enfin des sujets normaux au cours d'examen systématique ;

---

(1) Le P.D.C. ampoule s'emploie également en I.V.
- Il existe une forme suppositoire de même titrage mais qui n'est nullement intéressée par cette étude.

leur préparation consiste à être au repos depuis 12 heures et à jeûn ramenant ainsi l'organisme a son métabolisme de base.

3° - Protocole d'étude :

a) une période de 10 minutes permet au sujet allongé, en position d'expérimentation de s'adapter à l'ambiance du laboratoire, en particulier à l'appareillage qui est installé au-dessus de sa tête et autour de lui ;

b) le sujet respire pendant 10 minutes, au moyen d'un embout introduit dans la bouche, dans le spiromètre de Tissot rempli d'air:

. à la 8ème minute on pratique une première ponction artérielle suivie immédiatement de l'injection intramusculaire d'une ampoule de P.D.C.

c) 15 minutes de repos

d) le sujet respire à nouveau dans le spiromètre comme précédemment, pendant 10 minutes.

On pratique la 2ème ponction artérielle en moyenne 20 minutes après l'injection intramusculaire de P.D.C.

4° - Contrôles effectués :

1 - la ventilation :
. fréquence
. amplitude

2 - le CO_2 expiré, avec
. le volume gazeux expiré
. la concentration en CO_2 de l'air expiré
tous deux permettant de calculer
. le débit de CO_2 expiré par minute.

3- les gaz du sang artériel
- le PSO (Pourcentage de saturation oxy-hémoglobinée)
- le pH
- la Pa CO_2 (pression partielle de CO_2)

5° - Techniques utilisées pour ces contrôles

a) la ventilation : le sujet respire par un embout dans le spiromètre de Tissot monté en circuit ouvert, avec enregistrement graphique de la fréquence
de l'amplitude

b) la ponction artérielle

c) le P.S.O. : étudié selon la technique photocolorimétrique de Brinckmann

d) le pH : par technique électronique

e) le CO_2 total : avec l'appareil de van Slyke

f) la Pa CO_2 évaluée selon l'abaque de Davenport

g) le CO_2 expiré : enregistré au capnographe.

6° - Etude statistique

Définition des critères statistiques utilisés

- l'écart-type ou standard-déviation (sd) sert à définir la dispersion de la variable X dans un échantillon comportant N cas

$$sd = \sqrt{\frac{\sum x^2 - \frac{(\sum x)^2}{N}}{N - 1}}$$

- le coefficient de corrélation = r, qui existe entre 2 variables X et Y exprime la liaison existant entre elles

N = cas étudiés

$$r = \frac{\sum x\,y - \frac{\sum x . \sum y}{N}}{\sqrt{\left[\sum x^2 - \frac{(\sum x)^2}{N}\right]\left[\sum y^2 - \frac{(\sum y)^2}{N}\right]}}$$

. Interprétation de r

La signification statistique de r dépend de N cas r est ≠ 0. Si

$$/\,r\,/ > \frac{2}{\sqrt{N-1}}$$

le coefficient de sécurité étant de 95 pour cent. Si

$$/\,r\,/ > \frac{2,6}{\sqrt{N-1}}$$

le coefficient de sécurité étant de 99 pour cent

. Comparaison des 2 moyennes :

permet de déterminer si la différence observée entre 2 moyennes est significative ou simplement due au hasard.

L'erreur-standard de la différence des moyennes est :

$$S\,D = \sqrt{\frac{sd_1^2 + sd_2^2}{N}}$$

sd_1 = standard-déviation de la 1ère moyenne : x

sd_2 = standard-déviation de la 2ème moyenne : y

t = est le rapport de la différence observée (Mx - My), à son erreur-standard

$$t = \frac{Mx - My}{SD}$$

pour que cette différence soit significative il faut que $t > 2$ avec un coefficient de sécurité à 95 pour cent,
ou $t > 2,6$ avec un coefficient de sécurité à 99 pour cent.

7° - Résultats

A - Critères de la ventilation

lors de l'administration du P.D.C. nous avons une variation de la ventilation pulmonaire qui se traduit par une diminution.

TABLEAU

	Avant P.D.C.	Après P.D.C.
Nombre de cas	18	18
Ventilation par minute	8 litres	7,58 lit.
Différence	0,42 litre soit une baisse de 5 %	
Débit de CO_2	0,267 l.	0,257 lit.
Différence	0,010 litre soit une baisse de 4 %	

Ainsi la ventilation qui baisse de 0,42 litres par minute, soit de 5 pour cent, a une modification parallèle à celle du débit de CO_2 expiré qui lui, varie de 0,010 litre, soit de 4 pour cent, ce qui implique qu'il y a bien diminution du CO_2 alvéolaire en même temps qu'une rétention de CO_2 dans le sang qui se traduira par une augmentation de la Pa CO_2 du sang artériel.

B - Modifications du PSO de la Pa CO_2 du pH

Parallèlement à l'hypoventilation alvéolaire nous constatons une variation des différents critères de la fonction respiratoire, et ce, dans un sens qui permet de confirmer la valeur des examens pratiqués, en effet :

1/ le pourcentage de saturation oxyhémoglobinée ou PSO dont la valeur moyenne pour les 24 sujets etudiés, est de 92,25 pour 100, se trouve ramené après administration de P.D.C. à 91,25 pour cent, il subit donc une baisse de 1 pour cent ;

2/ la pression partielle de CO_2 du sang artériel ou Pa CO_2 passe de la valeur 36,37 mm de Hg à 37,63 mm de Hg et subit donc une augmentation de 1,26 mm de Hg.

3/ enfin le pH varie de 7,431 à 7,422, soit une baisse de 0,010 unité pH.

4/ Schéma d'ensemble

(voir schéma p. 37)

- Devant les modifications concordantes de tous ces critères de la ventilation peut-on conclure qu'il y a hypoventilation alvéolaire conduisant à une dépression respiratoire ?

Pour que nous puissions y répondre, étant donnée la variation minime des critères lors de l'administration de l'analgésique, nous sommes amenés à faire appel à l'étude statistique qui nous précisera dans quelle mesure ces chiffres sont variables.

Rappelons que la différence des moyennes est de :

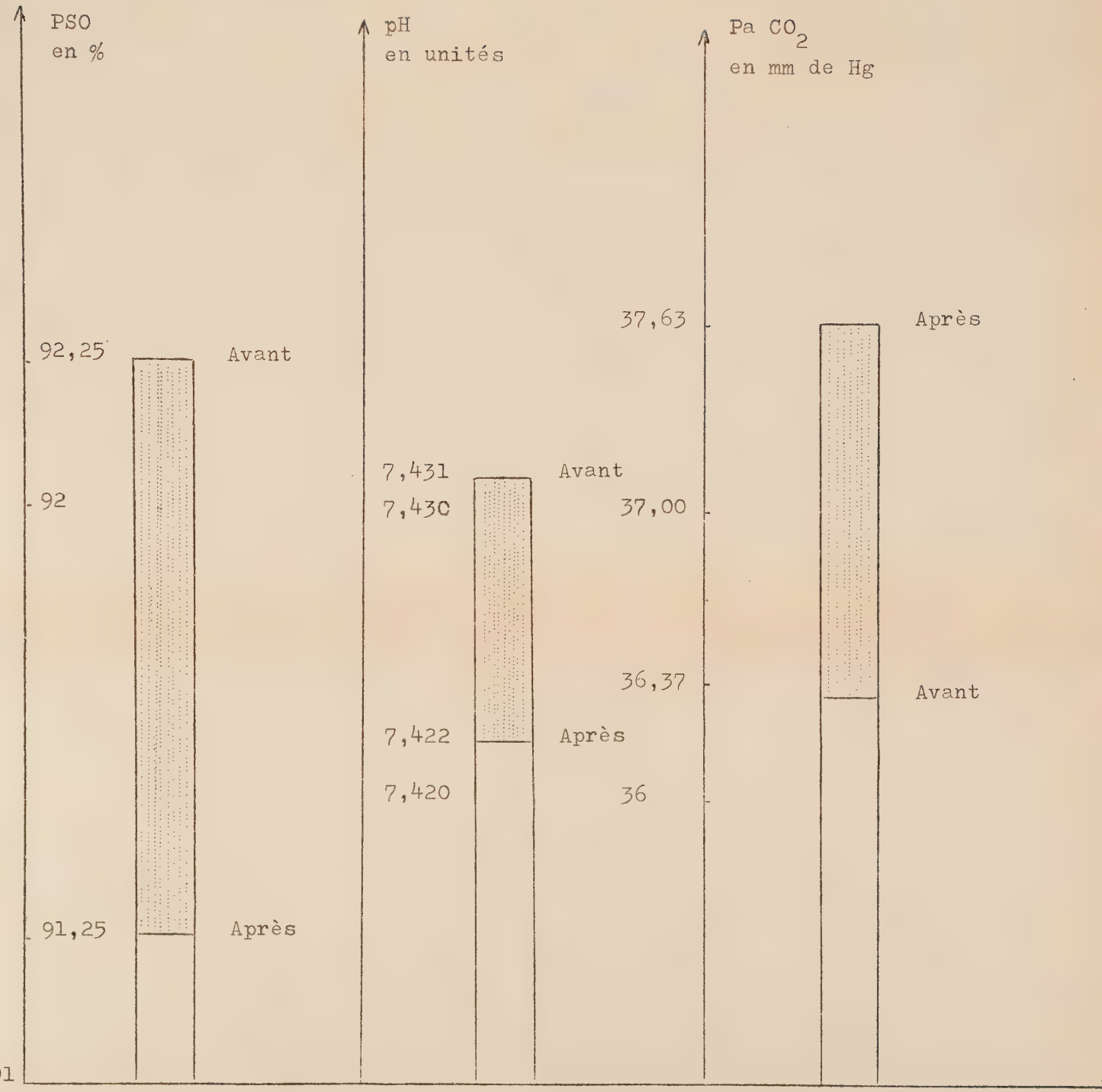
pour le PSO : 92,25 - 91,25 = 1 pour cent
pour la $PaCO_2$: 37,63 - 36,37 = 1,26 mm de Hg
pour le pH : 7,431 - 7,422 = 0,009 unités

5/ Tableau statistique

Soit Mx la valeur de la moyenne avant le PDC
Soit My la valeur de la moyenne après le PDC
Sd est la standard déviation

TABLEAU

	PSO	$PaCO_2$	pH
Nombre de cas	24	22	23
Valeurs Mx Avant Sd_1	92,25	36,37	7,431
	3,215	7,07	
Intramusculaire			
Valeurs My après Sd_2	91,25	37,63	7,422
	4,525	5,44	



Modifications du PSO - pH - Pa CO_2 du Sang artériel

Valeur moyenne avant et après administration de Pectinate de Dihydrone

6/ Interprétation statistique de l'influence du PDC sur le PSO

Nous avons exprimé l'influence du PDC sur la fonction pulmonaire d'oxygénation par la différence entre les valeurs du PSO artériel observées avant (x) et après (y), soit :

92,25 - 91,25 = 1 $\frac{}{}$. 100

Cette différence est-elle significative ou simplement due au hasard ?

Calculons le rapport t de la différence observée Mx - My à son erreur standard SD,

SD = 1,13 $\qquad\qquad$ t = 0,88

pour que cette différence soit significative il faut que t $\geq$ 2 avec un coefficient de sécurité de 95 % pour cent

t $\geq$ 2,6 avec un coefficient de sécurité de 99 pour cent.

Donc, la variation du PSO, sous l'influence du Pectinate de Dihydrone n'est pas valable et nous pouvons considérer la diminution de la ventilation comme minime.

A titre de vérification, voyons si la variation de la Pa CO_2 est significative :

Mx - My = 1,26 mm de Hg
Sd = 1,90 $\qquad\qquad$ t = 0,66

t est $<$ 2 , donc non valable statistiquement.

- Aussi, le PDC ne provoque pas de dépression respiratoire liée à une hypoventilation alvéolaire, qui soit statistiquement valable, bien que les chiffres trouvés avec la Morphine et la Pethidine qui, elles, sont statistiquement valables, soient proches de ceux du PDC.

-:-

CONCLUSIONS

-:-

Par suite de leur action dépressive sur les centres respiratoires, les Analgésiques sont parfois contre-indiqués chez les malades ayant une insuffisance respiratoire grave.

Aussi bien, il est important de connaître l'effet de tout analgésique sur la fonction respiratoire avant d'en préciser l'utilisation thérapeutique.

Antérieurement, il nous avait été donné d'effectuer le contrôle clinique de l'action du Pectinate de Dihydrohydroxycodéinone (ou P.D.C.), en particulier dans le domaine de la respiration.

Ce travail avait permis de mettre en évidence les points suivants :

1. Il est parfaitement bien supporté, même chez l'enfant et le vieillard.

2. Sa durée d'action est prolongée de 8 à 12 heures avec une intensité dépassant de moitié celle du chlorhydrate de Morphine (vérifié antérieurement par M. TRUCHAUD en 1954, sur la Souris).

3. Cliniquement, il n'y a pas de dépression respiratoire évidente, ni de modification de la température centrale, ni de dépression du Centre du Sommeil, ce qui permet le réveil

rapide des sujets en phase post-opératoire.

4. Enfin, on ne note pas de réaction allergique ou histaminique ni locale, ni générale.

L'objet de cette thèse a été d'étudier expérimentalement l'action du P.D.C. sur les divers critères respiratoires, de manière à confirmer ou non les données cliniques décrites ci-dessus dans le domaine de la respiration.

Pour ce faire, furent contrôlés chez 24 sujets la ventilation et les gaz du sang artériel, avant et vingt minutes après administration de la drogue.

1 - L'ensemble des résultats montre que les injections de P.D.C. provoque une diminution de la ventilation pulmonaire de 5 pour cent, et du débit de CO_2 expiré de 4 pour cent, et dans le sang artériel, une réduction du pourcentage de saturation oxyhémoglobinée (PSO) de une unité, et une augmentation de la pression partielle de CO_2 (Pa CO_2) de 1 millimètre de mercure.

Toutes ces conclusions traduisent une baisse de la ventilation alvéolaire minime, certes, mais apparemment non négligeable puisque confirmée par tous les critères. Selon les connaissances actuelles, il apparait justifié de rattacher ces résultats à un effet dépresseur du P.D.C. sur les centres respiratoires.

2 - Cependant, cet effet du P.D.C. se traduit par des modifications minimes qui ont nécessité une interprétation statistique.

Or, celle-ci réalisée en ce qui concerne

le PSO et la Pa CO_2, a montré que dans ces deux cas, les différences des valeurs observées avant et après l'administration de P.D.C. ne sont pas significatives.

Aussi bien dans l'état actuel des recherches concernant ce problème, il ne nous est pas encore possible de conclure si cet effet peut être considéré comme lié effectivement à l'action du P.D.C. sur les centres respiratoires, ou s'il est au contraire simplement secondaire aux conditions expérimentales. Ce dernier cas confirmerait les données cliniques effectuées antérieurement.

Rappelons qu'un travail précédent analogue avait été effectué en ce qui concerne la Morphine et la Péthidine, et qu'il avait été montré que la diminution du PSO artériel, après administration de ces analgésiques, était au contraire statistiquement significative .

-:-

Vu :
Le Président :
Signé : BAUMANN

Vu :
Le Doyen :
Signé : L. BINET

Vu et Permis d'Imprimer :
Le Recteur de l'Académie de Paris :
Signé : Jean ROCHE.

PLAN DE L'ETUDE

-:-

I - Introduction

II - Historique

1°/ Rappel des travaux antérieurs concernant le Pectinate de Dihydrome

a- constitution chimique du produit

b- étude expérimentale et clinique de l'action analgésique du PDC

c- contribution personnelle à l'étude clinique de l'action du PDC

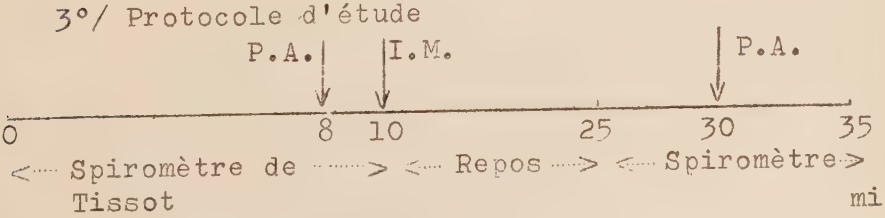
2°/ Etudes faites sur l'action des Analgésiques sur la fonction respiratoire

III - Description de la technique d'Etude

1°/ Principe général : étude de la ventilation et des gaz du sang artériel avant et 20 minutes après l'administration de PDC

2°/ Sujets étudiés

3°/ Protocole d'étude



4°/ Contrôles effectués

a- la ventilation

b- le CO_2 expiré

c- les gaz du sang artériel

5°/ Techniques utilisées pour ces contrôles

6°/ Etude statistique : définition des critères statistiques utilisés

7°/ Résultats

A- Critères de la Ventilation
- tableau

B- Modifications du PSO - Pa CO_2 - pH

1- le PSO
2- la Pa CO_2
3- le pH
4- Schéma d'ensemble
5- tableau statistique
6- interprétation statistique

IV - Conclusions

V - Plan

VI - Bibliographie

BIBLIOGRAPHIE
-:-

P. AUBRY, M. LEBEL, M. LEBLANC
Le Pectinate de D analgésique retard
Premiers essais cliniques humains et vétérinaires.
1951

P. AUBRY, M. LEBEL, T. CLAUDE, M. LEBLANC et M. TRUCHAUD
Etude pharmacologique clinique humaine et vétérinaire d'un nouvel analgésique : le P. de C.

O.H. BELAIN
Clinical trial of new Analgesic
1957

J.W. BELLVILLE, L.A. ESCARRAGA, S.L. WALLENSTEIN, R.W. HOULDE et W.S. HOWLAND
Relative respiratory depressant effects of oxymorphone and morphine.
Anesthesiology 21 397-400 1960

H. BECKMAN
Demerol in Pharmacology in clinical practice
Saunders and C° edit. 1 volume, London 1952 p. 473

J. BOUGE
Contribution à l'étude du Pectinate de Dihydrone, et de son emploi en Anesthésiologie
1961 Thèse Paris

R.H. BOYD
A clinical trial of Dihydrohydroxy-codeinone Pectinate
Essais Cliniques de P de C 1959

G. J.C. BRITTAIN
Dihydrohydroxy codeinone pectinate (le P. de C.)
1959

H. BROCARD. P. DRUTEL
Etude de la fonction ventilatoire pulmonaire par la méthode spirographique Technique simplifiée d'examen. Interprétation des Résultats
Annales de Médecine 56 P. 527-581
1955

G. CHATONNIER
Etude critique de quelques tests spirographiques usuels
Thèse Paris 1952

DONHARDT A., K. SCHERMAN
Utersuchungen über die Aufkeburg der Atemdepression durch Morphin und morphinderivate
Anesthesist 6 72-74 1957

François DOR
Contribution à l'étude des modifications des gaz du sang artériel au cours des interventions de chirurgie thoraco-pulmonaire
Thèse Paris 1961

R.D. DRIPPS and J.H. COMROE Jr
Clinical studies on morphine : immediate effect of morphine administred intravenously and intramusculary upon respiration of normal man
Anesthesiology 6 462-468 1945

P. DRUTEL
Phénomènes mécaniques de la respiration
Enc. Med. Chir. Tome Anesthésie et Réanimation

P. DRUTEL, J. DECHOUX
Un test spirographique de la perméabilité bronchique, le rapport de la capacité vitale
1952 Journal français de Méd. et Chir. Thoracique

P. DRUTEL, MAGNIN, B. GUIERRE, J. BAUMANN
Action du chlorhydrate de morphine et de la pethidine sur la fonction pulmonaire d'oxygenation. Etude comparative de leur effet chez des sujets normaux et chez des insuffisants respiratoires
Anesth. Annales Réanim. Janvier 1961

F.K. EADEN
Evaluation of analgesic substances
1959

J. ECKENHOFF, M. HELRICH, M.J. HEGE, R.E. JONES
Respiratory hazards of opiates and other narcotic analgesics
Surg. Gyn. Obst. Déc. 1955

ECKENHOFF and Coll.
The effect of dihydrocodeine upon respiration and circulation in man
Anesth. Nov. 1957

ECKENHOFF, M. HERLICH, and J.D. HEGE
Methode ofr studying respiratory functions in awake or anesthetized patients
Anesth. 1956

J.M. FAVERGNE, M. FAUTREL
Traitement statistique des données expérimentales
Journal de Physiologie 1951

FRILEUX et P. SERIES
Essais clinique d'un nouvel analgésique : le pectinate de dihydrone
1959

L.S. GOODMAN and GILMAN A.
A comparison of meperdine, morphine and methadone. Merepine and respiration. In pharmacological basis of therapeutics
The Mac Millan and C° edit . 1 vol
New-York 1955

R. HAZARD
Précis de thérapeutique et de Pharmacologie
Masson Edit. Paris 1950

J.J. HIRDES, G. VAN NEEN
La forme de la courbe d'expiration dans les conditions normales et pathologiques
Acta tub. Scandinavia 1952

P. JAQUEMOND
Emploi préopératoires des analgésiques. La péthidine ou dolosal
Encyc. Méd. Chir. Anesth. Réanim.
36 370 A 10

C.J. LAMBETSEN, and H. WENDEL
An alveolar P CO_2 control system : its use to magnify respiratory depression by meperidine
The Journal of applied physiology
15 43 1960

M. LAMPS
Emploi du pectinate de dihydrone en médication pré- et post-opératoire
1960

P. MAGNIN
Mesure directe de la pression partielle de l'anhydride carbonique et de l'oxygène du sang par la microtonométrie
Thèse Nancy

P. MOULONGUET, et C. MANDEL
Institut d'anesthésiologie de la Faculté de Médecine de Paris
Rapport d'expertise concernant le P. de C.
1954

ORKIN and Coll.
Effect of Nisentil, Meperidine and morphine on respiration in man
Anesth. Sept 1955

PINELLI
Facteurs bronchiques et alvéolaires de la ventilation pulmonaire
Thèse Paris 1947

C. PIVOTEAU et SAUNIER C.
Mesure de la pression partielle de l'anhydride carbonique dans le sang artériel par la mesure du pH et du CO_2 total
1957

Cl. SAID
Constatations cliniques sur l'emploi du Pectinate de Dihydrone comme analgésique de base en chirurgie
La Vie Médicale (Méd. et Thérap. N° 1 1962)

R. SARACINO
Institut du Cancer "Gustave Roussy"
Rapport d'expertise concernant le Pectinate de Dihydrone

J.C. SEED, S.L. WALLENSTEIN, R.W. HONDE and BELLVILE J.W.
Comparison of analgesic and respiratory effect of dihydrocodeine and morphine in man
Archives Internationales de Pharmacodynamie · 116 293 1958

P. SERIES
Premiers essais du Pectinate de dihydrone intraveineux en anesthésie
1960

P. SIMONIN et coll.
Place de la spirographie dans l'étude de la fonction ventilatoire pulmonaire
Sem. des Hôpitaux Paris 1954

A. STROHL
Etude comparative des divers procédés d'exploration de la capacité respiratoire
J. de physiologie et pathologie générale 1919

M. SWERDLOW
The respiratory effects of pethidine and Levollorphan
Anesthesia 12 174-181 1957

R. TIFFENEAU, A. PINELLI
Régulation bronchique de la ventilation pulmonaire
1948 Journal français de Méd. et Chirurgie

R. TIFFENAU, J. BROUSSER, P. DRUTEL
Capacité vitale et capacité pulmonaire utilisable à l'effort, critères statiques et dynamiques de la ventilation pulmonaire
Paris Médical 1949

R. TIFFENEAU, P. DRUTEL
Etudes des facteurs alvéolaires et bronchiques de la ventilation pulmonaire
J. de Méd et Chirurg. Thoracique 1949-1951

R. TIFFENEAU, P. DRUTEL
Epreuve du cycle respiratoire maximum pour l'étude de la ventilation pulmonaire
Presse Méd. 1952

M. TRUCHAUD
Etude de la durée d'action analgésique du pectinate de morphine et du pectinate de dihydrone
1951

M. TRUCHAUD
Contribution expérimentale à l'étude de la médication prolongée ; application aux pectinates dans le domaine de l'analgésie et de la curarisation
1954

M. TRUCHAUD
Etude expérimentale de l'élimination du pectinate de dihydrone, analgésique central à action prolongée.

-:-